In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.
Some articles are subject to the author's copyrights.
Our team does not own copyrights for some content we publish.
"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all authors.
If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com to settle the situation.
All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.
Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.











Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2015 / 2016

DEPARTEMENT DE MEDECINE

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

METABOLISME GLUCIDIQUE

Dr. GAGI

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

PLAN

INTRODUCTION

LA GLYCOLYSE

1. Définition
2. Localisation
3. Vue d'ensemble de la glycolyse
4. Étapes de la glycolyse
5. Bilan énergétique
6. Régulation

LE DEVENIR DU PYRUVATE ET DU NADH, H+

LE CYCLE DE KREBS

1. Définition
2. Rôle
3. Localisation
4. Formation de l'acétyl CoA
5. Étapes du cycle de KREBS
6. Régulation
7. Bilan énergétique

RAPPEL SUR LA CHAINE RESPIRATOIRE

LA VOIE DES PENTOSES PHOSPHATES

1. Définition
2. Importance de la VPP
3. Localisation
4. Étapes de VPP
5. Bilan de la VPP
6. Régulation

LA NEOGLUCOGENESE

1. Définition
2. Rôle
3. Localisation
4. Réactions de la néoglucogenèse
5. Bilan énergétique
6. Régulation

LA GLUCOGENESE

1. Définition
2. Métabolisme du fructose
3. Métabolisme du galactose

LE METABOLISME DU GLYCOGENE

4. Le glycogène : caractéristiques
5. Glycogénogenèse
6. Glycogénolyse
7. Régulation du métabolisme du glycogène

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

Introduction

- L'étude du métabolisme des glucides s'appuie essentiellement sur celui du glucose, principal ose assimilable au niveau intestinal, transporté au niveau sanguin et ainsi distribué au niveau cellulaire.
- Par sa dégradation oxydative, le glucose fournit une grande partie de l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule.
- La connaissance des bases biochimiques du métabolisme glucidique permet de comprendre le mécanisme de nombreuses maladies comme le diabète, l'intolérance au lactose ou au fructose, la galactosémie, les glycogénonses,…

La Glycolyse

I. Définition

- La glycolyse = voie d'EMBDEN MEYERHOFF-PARNAS
- La voie du catabolisme ***oxydatif anaérobie*** du glucose (C6) en Pyruvate (C3)
 - ✓ ***Oxydatif :*** Enlèvement d'atome d'hydrogène qui sont pris en charge par le NAD+
 - ✓ ***Anaérobie :*** Elle ne nécessite pas d'O_2
- Elle concerne aussi **bien les eucaryotes que les procaryotes.**

II. Localisation

- Elle a lieu dans toutes les cellules de l'organisme mais à des degrés divers.
- **Elle est cytosolique.**
- Les GR et le cerveau : tissus **glucodépendants** (n'utilise que le glucose).

III. Vue d'ensemble de la Glycolyse

- La glycolyse est une série de 10 réactions enzymatiques catalysées par 10 enzymes.
- Elles sont toutes localisées dans le cytosol.
- La glycolyse est divisée en deux grandes phases :
 - ✓ Une phase d'investissement énergétique avec utilisation de 2 ATP.
 - ✓ Une phase de retour sur investissement avec production d'ATP et de NADH, H+.

IV. Les étapes de la Glycolyse

1. Activation du Glucose

- Activation du glucose sous forme phosphorylée ce qui l'empêche de quitter la cellule.
- **Irréversible**, site de régulation de la glycolyse.
- Réaction catalysée par **l'hexokinase (HK) :** enzyme ubiquitaire qui phosphoryle les hexoses. Dans le foie, elle porte le nom de glucokinase et elle phosphoryle uniquement le glucose.
- **Consomme 1 ATP.**

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

2. **Isomérisation du G6P**
 - Interconversion du glucose-6-P (Aldose) en fructose-6-P (Cétose)
 - Réversible.
 - Catalysée par la **Phosphohexose isomérase**.

3. **Formation du Fructose-1,6-biphosphate**
 - Phosphorylation sur le C1 du F6P en F1,6BP.
 - **Irréversible**, étape majeure de la régulation de la glycolyse.
 - Catalysée par la **PFK-1** (enzyme allostérique composée de 4 sous-unités identiques).
 - **Consomme 1 ATP.**

4. **Formation des trioses phosphates**
 - Formation de 2 trioses :
 - ✓ 1 Cétose le Dihydroxyacétone Phosphate(DHAP).
 - ✓ 1 Aldose le Glycéraldéhyde-3-Phosphate (GA3P).
 - Réversible.
 - Catalysée par la **F1,6BP Aldolase**.

5. **Isomérisation des trioses phosphates**
 - Isomérisation d'une cétose (DHAP) en une aldose (G3P)
 - Catalysée par la **Triose phosphate isomérase** Réversible.

6. **Formation du 1,3-biphosphoglycérate**
 - **Oxydation** couplée à la **phosphorylation** du GA3P en 1,3BPG, ce qui crée une liaison anhydride d'acide riche en énergie.
 - Réversible
 - Catalysée par la **GA3P Déshydrogénase** à coenzyme NAD+.
 - **Formation d'un NADH,H+.**

7. **Formation du 3 phosphoglycérate**
 - Réversible.
 - Catalysée par la **Phosphoglycérate Kinase**.
 - **Production d'1 ATP.**

8. **Formation du 2 phosphoglycérate**
 - Isomérisation du 3PG en 2PG par déplacement intramoléculaire du phosphate
 - Réversible.
 - Catalysée par la **Phosphoglycérate mutase**.

9. **Formation du phosphoenolpyruvate**
 - Formation du PEP par déshydratation du 2PG avec acquisition d'une liaison à haut potentiel d'énergie au niveau du C2.
 - Réversible.
 - Catalysée par **l'énolase** (inhibée par les fluorures)

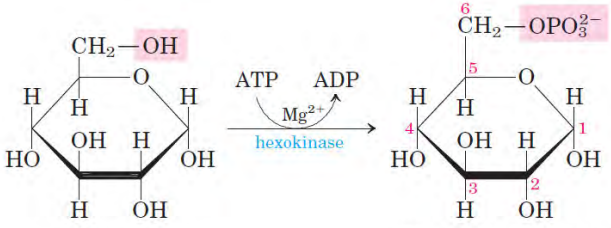
10. **Formation du pyruvate**
 - **Irréversible**, étape majeure de la régulation de la glycolyse.
 - Catalysée par la **Pyruvate Kinase** à co-facteur Mg2+.
 - **Production d'1 ATP.**

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

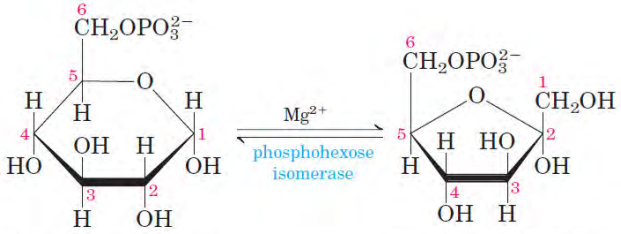
Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

Phase d'investissement énergétique

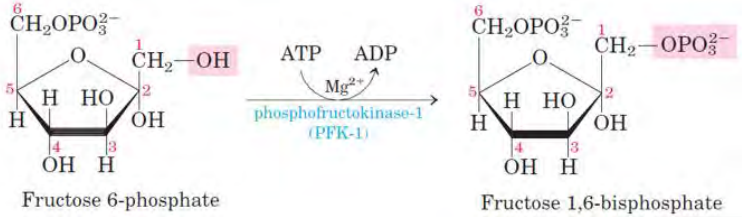
1. Activation du Glucose



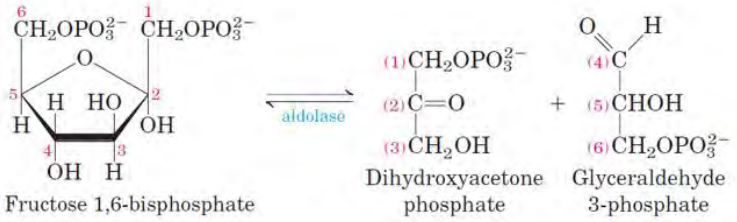
2. Isomérisation du G6P



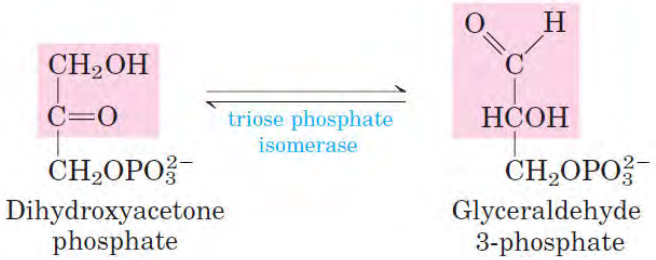
3. Formation du Fructose-1,6-biphosphate

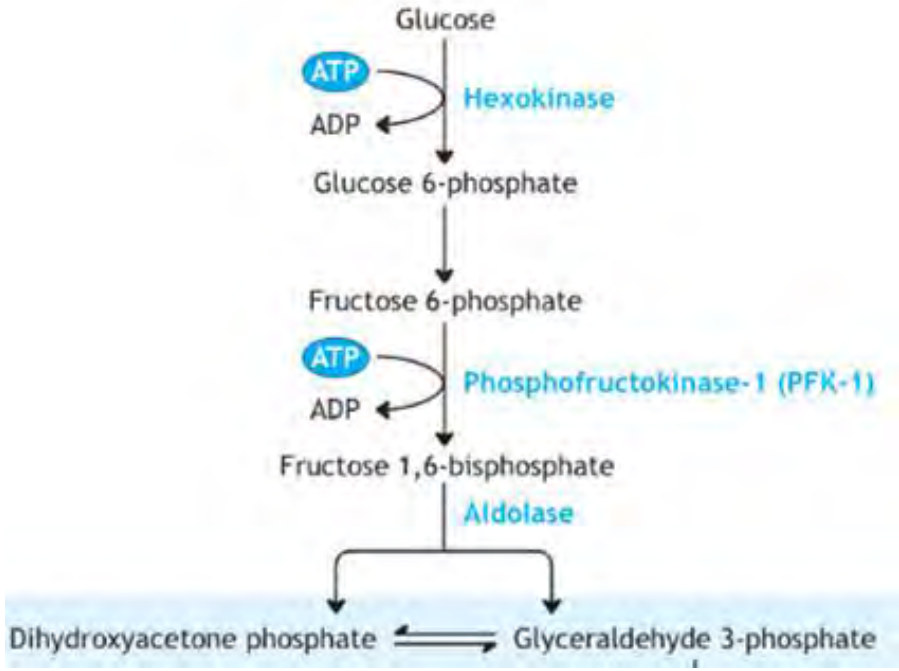


4. Formation des trioses phosphates



5. Isomérisation des trioses phosphates



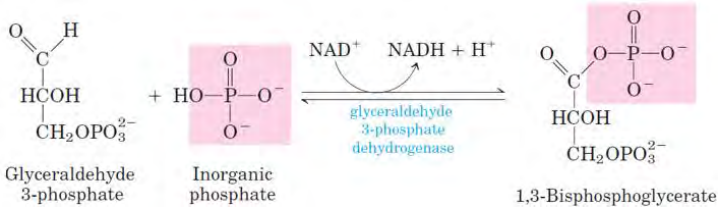


Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

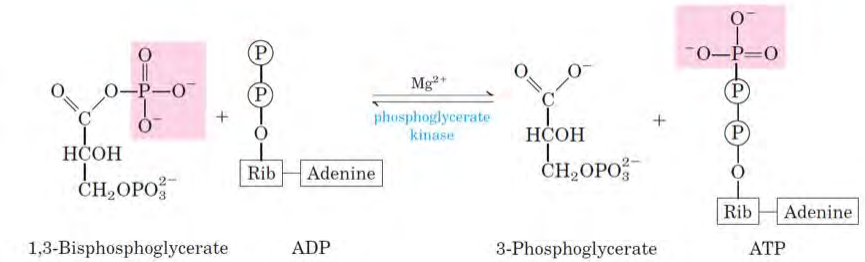
Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

Phase de retour sur investissement

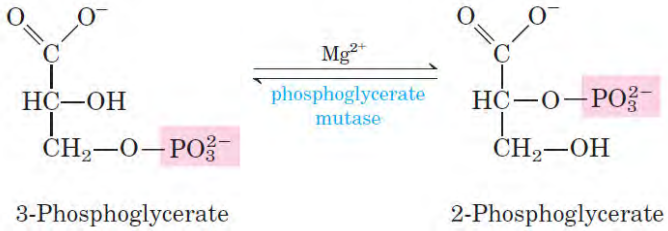
6. Formation du 1,3-biphosphoglycérate



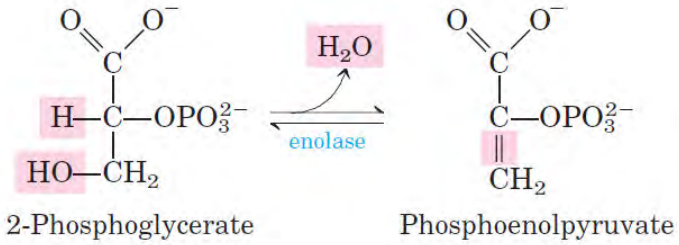
7. Formation du 3 phosphoglycérate



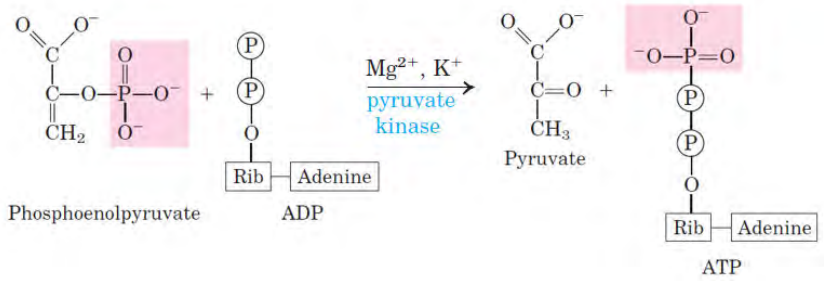
8. Formation du 2 phosphoglycérate

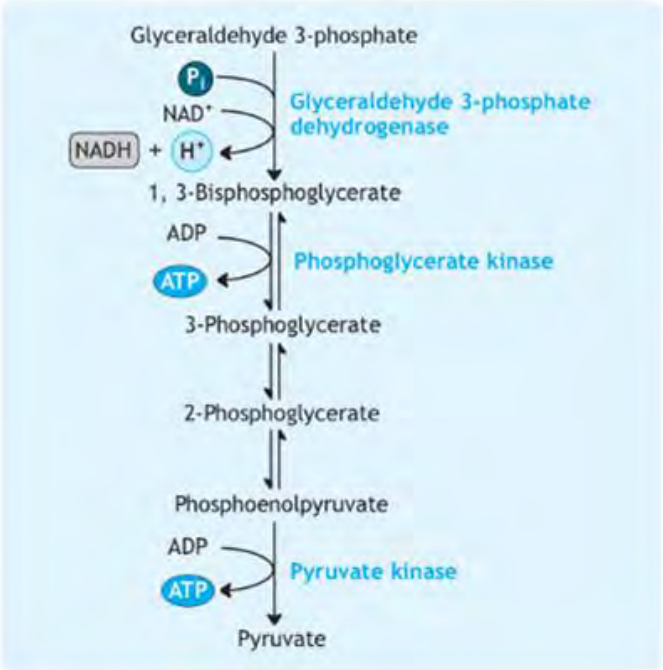


9. Formation du phosphoenolpyruvate



10. Formation du pyruvate





2 G3P (C3) → → → → → 2 Pyruvate (C3)

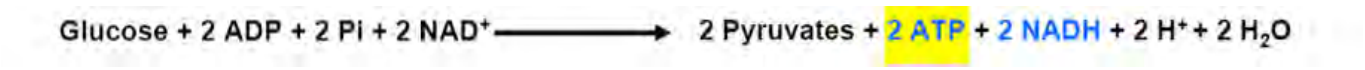
4 ATP + 2 NADH,H+

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

V. Bilan énergétique

Réaction enzymatique	Bilan
1. Hexokinase	- 1 ATP
3. Phosphofructokinase	- 1 ATP
6. G3P déshydrogénase	+ 2 NADH,H+
7. Phosphoglycérate kinase	+ 2 ATP
10. Pyruvate kinase	+ 2 ATP
TOTAL	**2 ATP + 2 NADH,H+**



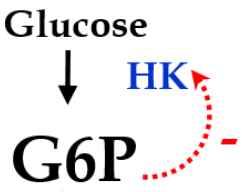
VI. Régulation de la Glycolyse

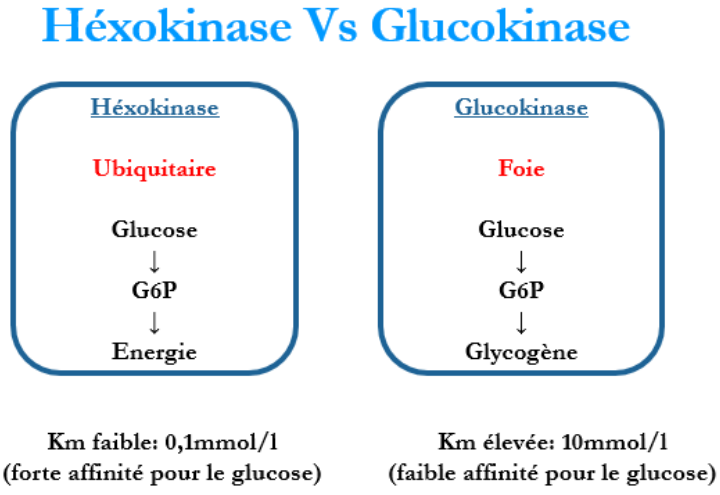
La régulation de la glycolyse permet d'adapter la vitesse d'oxydation du glucose aux besoins de la cellule en :

- ✓ ATP (Energie).
- ✓ Intermédiaires précurseurs de synthèse.

Dans la glycolyse, les réactions catalysées par : *Hexokinase(HK), Phosphofructokinase 1 (PFK1), pyruvate kinase (PK)* sont *irréversibles* → sites de contrôle.

1. **Héxokinase :** est une enzyme ubiquitaire inhibée par son produit de réaction (G6P)

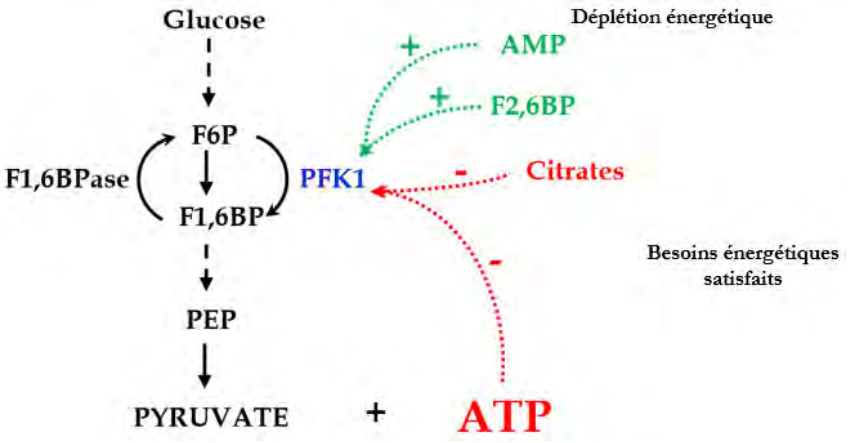




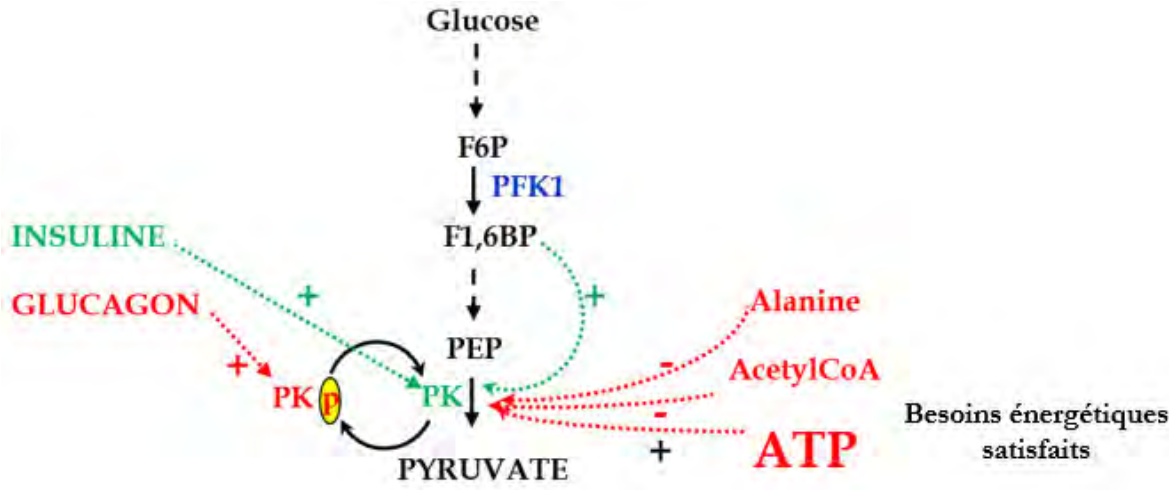
Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

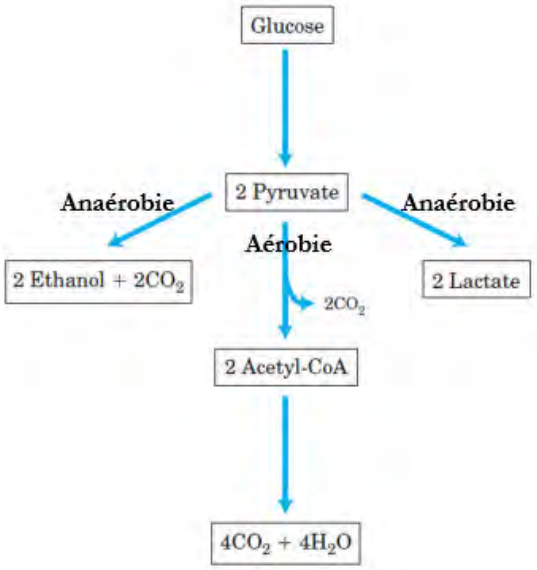
2. Phosphofructokinase (PFK1)



3. Pyruvate kinase



VII. Devenir du pyruvate



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

Le pyruvate est le substrat :

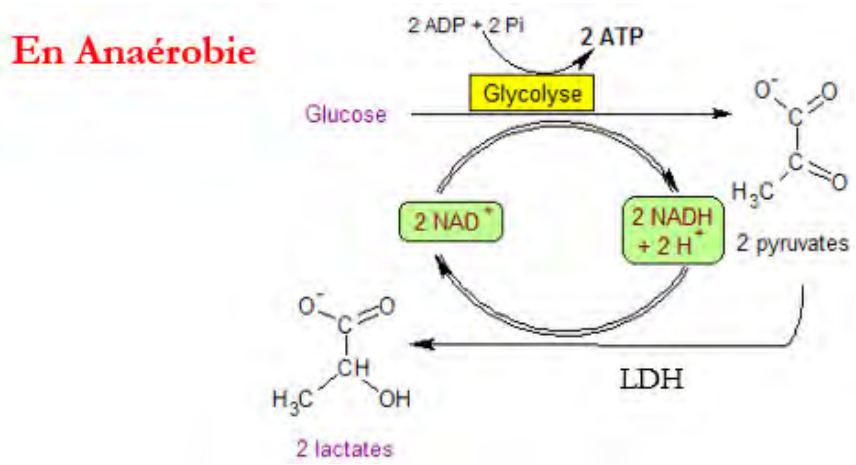
- En anaérobiose, de la fermentation lactique ou alcoolique (chez certaines levures).
- En aérobiose de la décarboxylation oxydative en acétyl Co-A qui :

 - ou bien est le substrat des voies anaboliques (ex synthèse des acides gras)

 - ou bien entre dans le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs).

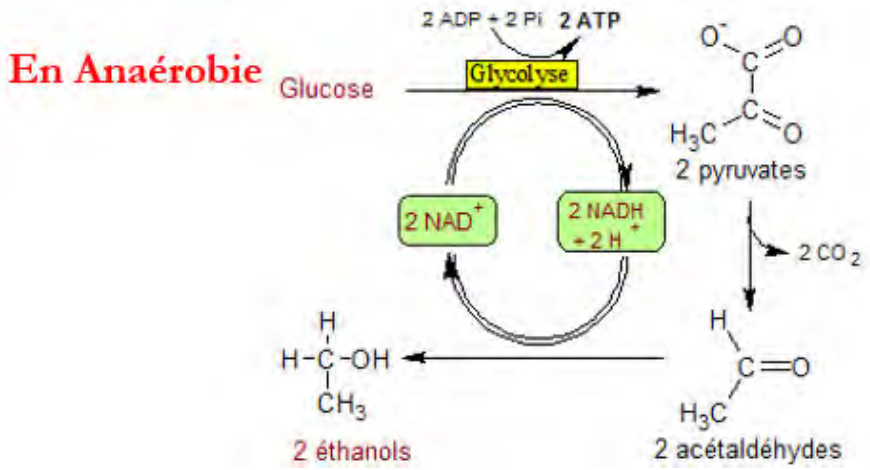
1. Fermentation lactique

Lorsque la cellule ne dispose pas de mitochondries (cas des hématies), ou est privée d'oxygène (anaérobiose), Le Pyruvate est réduit en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH) ce qui permet de réoxyder le NADH,H+ en NAD+ (régénération du NAD+)



2. Fermentation alcoolique

La fermentation alcoolique se rencontre dans les levures, le Pyruvate est décarboxylé en acétaldéhyde par la Pyruvate décarboxylase. L'acetaldehyde est réduit en alcool ou éthanol par l'alcool déshydrogénase avec réoxydation du NADH,H+ formé dans la glycolyse et régénération de NAD+.



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

VII. Devenir du NADH,H+

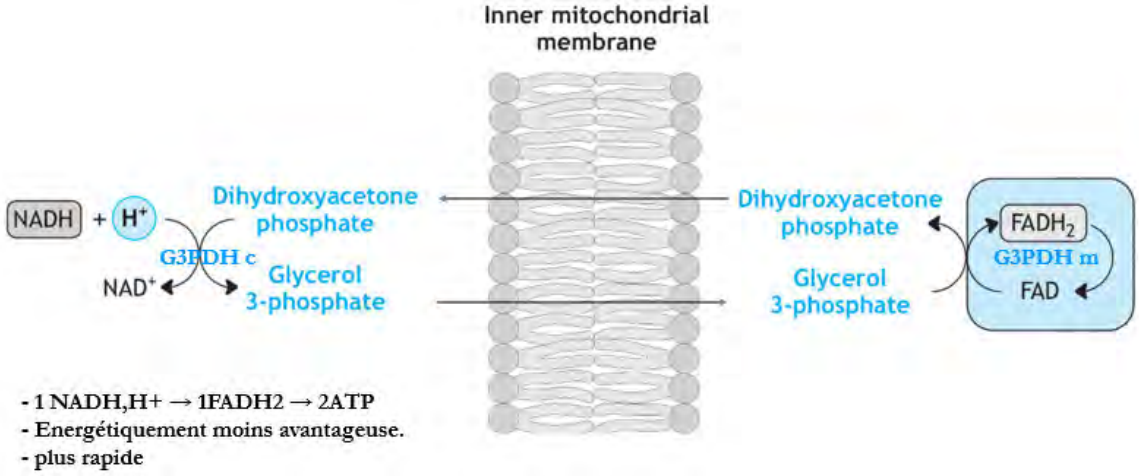
Le NADH,H+ cytosolique ne pouvant traverser la membrane externe mitochondriale, ses équivalents réducteurs sont pris en charge **par 2 navettes** qui les font passer du compartiment **cytosolique** vers le compartiment mitochondriale.

- ✓ **La navette du glycérol 3 phosphate** : dans les muscles et le cerveau.
- ✓ **La navette malate – aspartate** : dans le cœur, le foie et les reins.

1. La navette du glycérol 3 phosphate

- ✓ **Réduction** du Dihydroxyacétone phosphate par le NADH, H+ en glycérol 3 phosphate, sous l'action de la **Glycérol-3phosphate déshydrogénase à Co-enzyme NAD** (cytosolique).
- ✓ Le glycérol 3 phosphate diffuse dans l'espace inter membranaire.
- ✓ **Oxydation** du G3P en DHAP sous l'action de la **G3PDHase à Co-enzyme FAD (mitochondriale).**

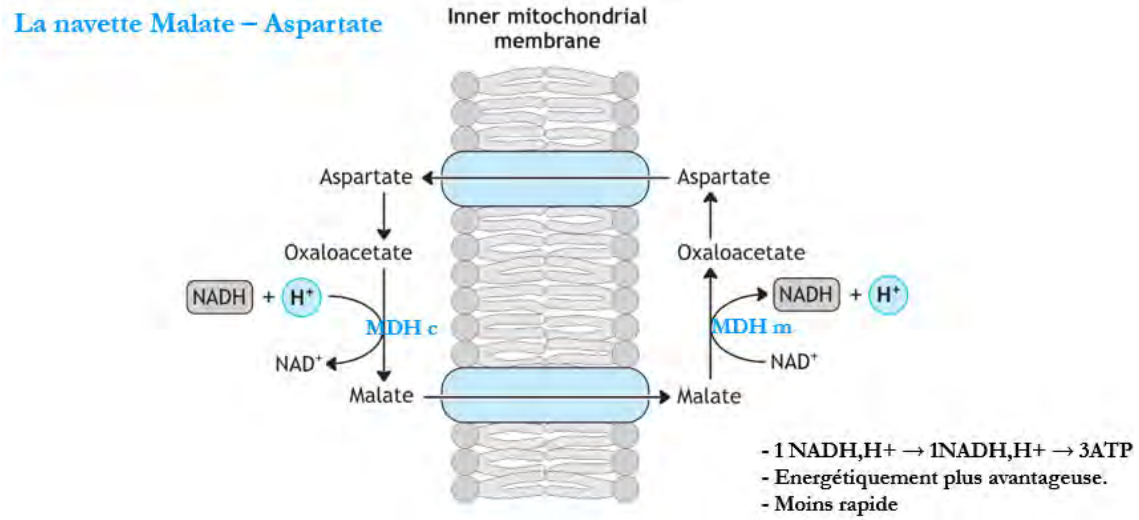
Le FADH2 produit cède ses électrons à la chaine respiratoire.



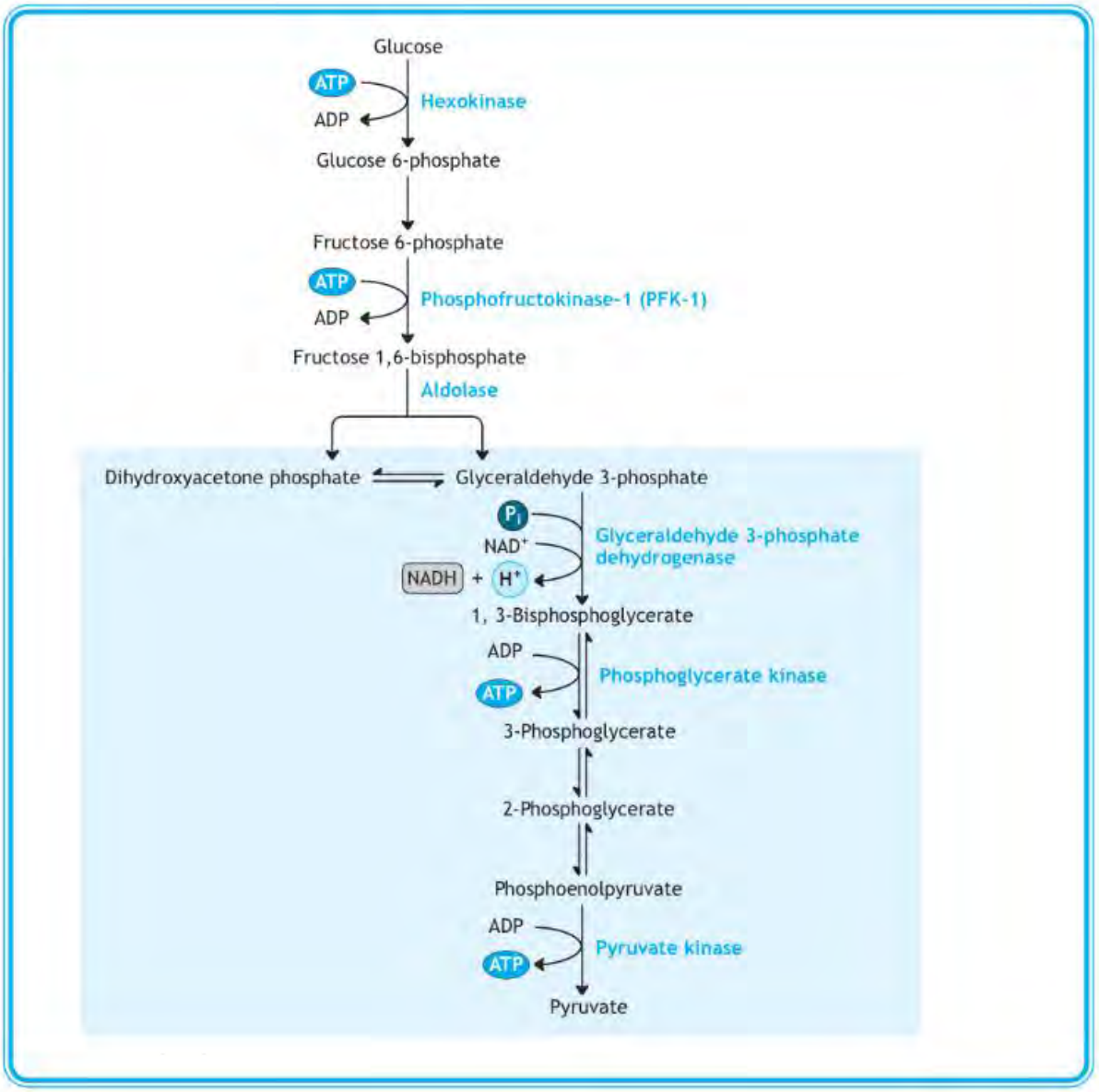
2. La navette Malate - Aspartate

- ✓ **Réduction** de l'oxaloacétate par le NADH,H+ en Malate sous l'action de la **Malate déshydrogénase à co-enzyme NAD** (cytosolique) ; Le malate traverse la membrane mitochondriale grâce à un **transporteur spécifique.**
- ✓ **Oxydation** du malate en oxaloacétate sous l'action de la **MDH à Coenzyme NAD** (mitochondriale)

Le NADH, H+ produit cède ses électrons à la chaine respiratoire.



Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use



Vue d'ensemble de la Glycolyse

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

Le Cycle de KREBS

I. Définition

- Le cycle de Krebs a été élucidé grâce aux travaux de Hans Krebs en 1937. Prix Nobel de médecine en 1953.
- Le cycle de KREBS = Cycle de l'acide Citrique = Cycle des acides Tricarboxylique
- La voie du catabolisme ***oxydatif aérobie*** **de l'acétyl-coenzyme A en CO2**

 - ✓ ***Oxydatif :*** Enlèvement d'atome d'hydrogène qui sont pris en charge par le NAD+ et le FAD
 - ✓ ***Aérobie :*** En présence d'O_2

- Acétyl-coA provient de :

 - ✓ La décarboxylation oxydative du pyruvate
 - ✓ De la ß oxydation des acides gras
 - ✓ De la dégradation de certains aminoacides.

- Le cycle de Krebs est une voie commune au catabolisme des glucides, des lipides et des protéines**.**

II. Rôle du cycle de Krebs

- Le cycle de Krebs présente un double intérêt :
 1. Production d'énergie : 90 % de l'énergie produite dans les cellules aérobies provient du cycle de Krebs en relation avec la chaine de transport des électrons et la phosphorylation oxydative.
 2. Le cycle fournit également des intermédiaires pour les biosynthèses,
- Il participe à la fois au catabolisme et à l'anabolisme, il est dit **Amphibolique.**

III. Localisation

- Elle a lieu dans toutes les cellules de l'organisme à une exception près : les Globules rouges (dépourvus de mitochondries)
- **Elle est mitochondriale**

IV. Formation de l'Acétyl CoA

- Le pyruvate entre dans la mitochondrie grâce à une perméase
- La réaction de décarboxylation oxydative du pyruvate en acétylCoA est catalysée par la pyruvate déshydrogénase ; complexe multienzymatique :

3 enzymes :

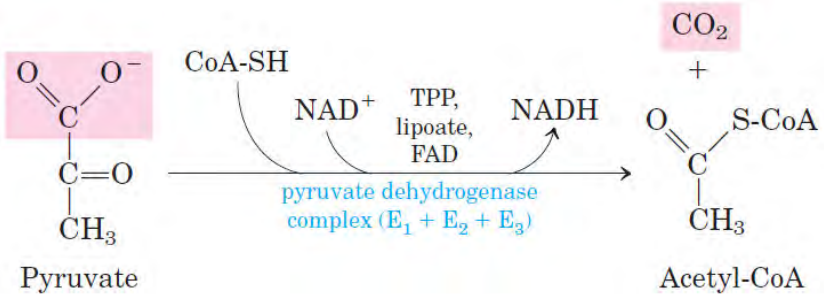
- E1 : Pyruvate déshydrogénase (décarboxylase)
- E2 : Dihydrolipoyl transacétylase
- E3 : Dihydrolipoyl déshydrogénase

5 co-enzymes:

- Thiamine pyrophosphate (TPP) (vitamine B1) : coenz de E1
- Coenzyme A (CoA) (vitamine B5) : coenzyme de E2
- Lipoate : coenzyme de E2
- FAD (vitamine B2) et NAD (vitamine PP) : coenzymes de E3

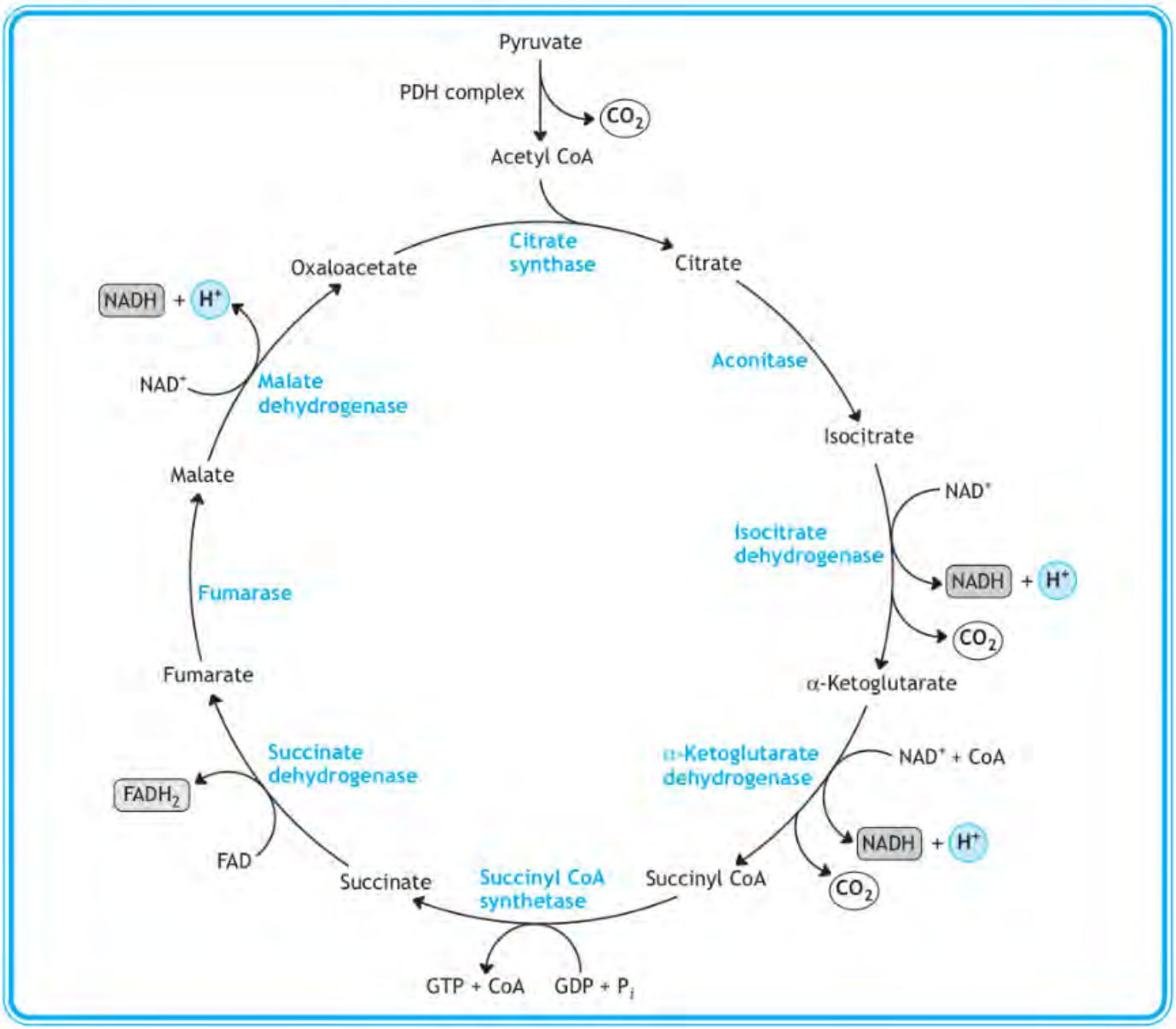
Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use



V. Réactions du Cycle de Krebs

- Ensemble coordonné de 8 réactions qui catabolisent l'AcétylCoA
- Se déroule en aérobiose, dans la matrice mitochondriale
 - 7 enzymes solubles
 - 1 enzyme fixé dans la membrane interne : la succinate déshydrogénase



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

1. **Formation du Citrate**

 - Réaction de condensation entre l'acétyl coA
 - Irréversible ; Site de régulation.
 - Catalysée par la **citrate synthase**.

2. **Isomérisation du Citrate en Isocitrate**
 - Isomérisation en 2 temps par déshydratation/ hydratation.
 - Réversible.
 - Catalysée par **l'aconitase** (isomérase)

3. **Décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α cétoglutarate**

 - Réduction du NAD en NADH2 et liberation d'un CO2
 - Irréversible, Site de régulation.
 - Catalysée par **l'isocitrate déshydrogénase** à Coenzyme NAD.

4. **Décarboxylation oxydative de l'α-cétoglutarate en succinyl-CoA**

 - Réduction du NAD en NADH2 et libération d'un CO2
 - Irréversible ; site de régulation.
 - Catalysée par **l'α cétoglutarate Déshydrogénase** (complexe multienzymatique à 5 Co-enzymes).

5. **Formation du Succinate**

 - Réaction de clivage du thioester (liaison riche en énergie) couplée à la phosphorylation du GDP.
 - Réversible.
 - Catalysée par la **succinyl Co-A synthétase**
 - **Production de GTP et régénération du Co-enzyme A.**
 - **Régénération de l'ATP** à partir du GTP :

 ADP + GTP ↔ ATP + GDP

6. **Déshydrogénation du Succinate en fumarate**

 - Réversible.
 - Catalysée par la succinate déshydrogénase liée à la membrane mitochondriale interne, appelée aussi complexe II de la chaine respiratoire.
 - Réduction du FAD en FADH2

7. **Hydratation du Fumarate en Malate**

 - Réversible
 - Catalysée par la fumarase

8. **Régénération de l'oxaloacétate**

 - Réversible.
 - Catalysée par la **malate déshydrogénase**.
 - Réduction du NAD en NADH2

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

VI. Régulation du cycle de Krebs

La vitesse du cycle de l'acide citrique est ajustée pour s'adapter aux besoins cellulaires en ATP, et/ou en intermédiaires de biosynthèse.
Il existe deux niveaux de contrôle :

- Contrôle de la formation de l'acétyl Co-A, à travers la régulation de la pyruvate déshydrogénase.
- Contrôle de l'Oxydation de l'acétyl Co-A, à travers la régulation de l'activité de :
 - ✓ La Citrate synthase.
 - ✓ L'isocitrate déshydrogénase.
 - ✓ L'α-cétoglutarate déshydrogénase.

	Contrôle allostérique		Contrôle covalent	
	Activateurs	Inhibiteurs	Phosphorylation (Forme inactive)	Déphosphorylation (Forme active)
Pyruvate déshydrogénase	AMP CoA NAD Calcium	ATP AcétylCoA NADH	Stimulée par : ↑NADH/NAD ↑ATP/ADP ↑ AcétylCoA/CoA	Stimulée par : INSULINE CALCIUM
Citrate synthase	ADP	NADH, ATP SuccinylCoA Citrate		
Isocitrate déshydrogénase	ADP Calcium	ATP		
α-cétoglutarate déshydrogénase	Calcium	NADH SuccinylCoA		

VII. Le bilan énergétique

Réaction enzymatique	Bilan
3. Isocitrate déshydogénase	+1 NADH,H+
4. αcétoglutarate déshydrogénase	+1 NADH,H+
5. Succinyl CoA Synthase	+GTP
6. Succinate déshydrogénase	+ FADH2
8. Malate déshydrogénase	+ NADH,H+
TOTAL	**1 ATP + 3 NADH,H+ + 1 FADH2**

1 Acétyl CoA + 3 NAD+ + FAD + GDP + Pi + 2 H2O → 2 CO2 + 3 NADH + FADH2 + GTP + 2 H + 1 CoA

Les NADH, H+ et le FADH2 sont oxydés par la chaine de transport d'électrons générant ainsi :

- 3 ATP par molécule de NADH oxydée.
- 2 ATP par molécule de FADH2 oxydée.

Donc Pour Un Tour De Cycle De Krebs :

Cycle De Krebs	Bilan énergétique
1 GTP	1ATP
3 NADH,H+	9ATP
FADH2	2ATP
TOTAL	12 ATP

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

La Chaine Respiratoire

I. Définition

- Ensemble **physique** et **fonctionnel**, localisé dans la membrane interne des mitochondries
 - ✓ **Physique : 5 complexes**
 - ✓ **Fonctionnel : Production de l'ATP et de l'eau à partir des molécules énergétiques**

- La chaine respiratoire comporte deux sous-ensembles
 - ✓ La chaine d'oxydoréduction
 - ✓ Mécanisme de phosphorylation

II. Eléments de la chaine respiratoire

Éléments mobiles

- ✓ Ubiquinone
- ✓ Cytochrome c

Éléments fixes

- ✓ Complexe I : NADH déshydrogénase
- ✓ Complexe II : Succinate déshydrogénase
- ✓ Complexe III : Cytochrome c oxydoréductase
- ✓ Complexe IV : Cytochrome oxydase
- ✓ Complexe V : ATP Synthase

III. Substrats de la chaine respiratoire

NADH, H+

- Quantitativement le plus important
- Produit dans le cytosol ou la mitochondrie

FADH2

- Produit dans la mitochondrie

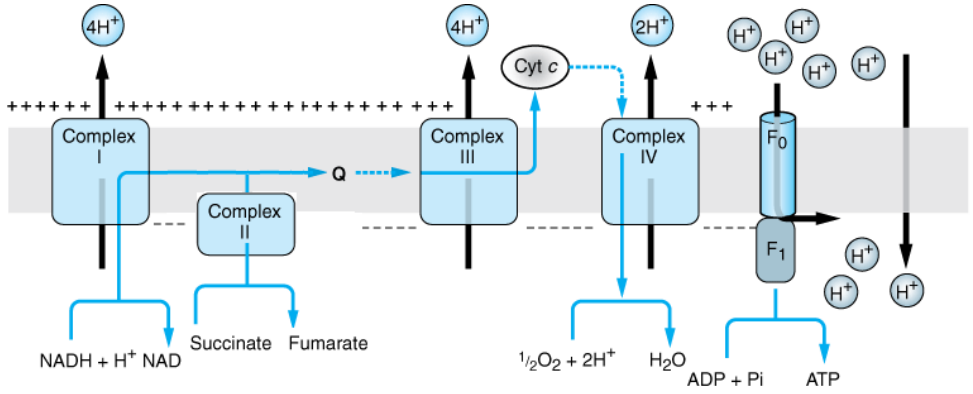
IV. La chaine respiratoire

La chaine d'oxydoréduction

- Transporte les équivalents réducteurs (H+ et e^-) vers l'O2
- Ce transfert est progressif et fragmenté
- Utilise les systèmes Redox de la chaine respiratoire

La phosphorylation oxydative

- Utilise l'énergie libérée au cours du transfert des électrons pour la phosphorylation de l'ADP en ATP



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

V. La chaine respiratoire : le bilan

L'oxydation d'un NADH, H+ génère un flux de **10 protons**

- 04 protons : Complexe I
- 04 protons : Complexe III
- 02 protons : Complexe IV

L'oxydation d'un FADH2 génère un flux de **06 protons**

- 04 protons : Complexe III
- 02 protons : Complexe IV

- **1 NADH,H+ → 03 ATP**
- **1 FADH2 → 02 ATP**

BILAN ÉNERGÉTIQUE DE L'OXYDATION COMPLÈTE D'UNE MOLÉCULE DE GLUCOSE

	NADH	$FADH_2$	ATP
Cytoplasme			
Glucose → glucose 6-phosphate			-1
Fructose 6-phosphate → fructose 1,6-bisphosphate			-1
Glyceraldehyde 3-phosphate → glycerate 1,3-bisphosphate	+2		
Glycerate 1,3-bisphosphate → glycerate 3-phosphate			+2
Phosphoenolpyruvate → pyruvate			+2
Mitochondrie			
Pyruvate → acetyl CoA	+2		
TCA cycle			
Oxidation de l'isocitrate, α-ketoglutarate, et du malate	+6		
Oxidation du succinate		+2	
GDP → GTP			+2
Phosphorylation Oxydative			
2 NADH de la glycolyse			+6 (4)
2 NADH du pyruvate → acetyl CoA			+6
6 NADH du TCA			+18
2 $FADH_2$ du TCA			+4
Total ATP			+38 (36)

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

VOIE DES PENTOSES PHOSPHATES

I. Définition

- **La voie des pentoses phosphates = Shunt des pentoses = voie des hexoses monophosphates = voie du 6-phosphogluconate = voie de Warburg-Dickens-Horecker**
- Est une autre voie du catabolisme ***oxydatif*** du glucose, c'est une alternative à la glycolyse avec une finalité plus anabolique que catabolique

II. Importance biologique

Elle a pour but de produire :

- Du **NADPH, H+,** Co-enzyme réduit nécessaire :
 - Aux **réactions de biosynthèse réductrices** comme la synthèse des acides gras, du cholestérol et des hormones stéroïdes.
 - Aux **réactions de réduction,** comme la réduction du glutathion.

 NB : le NADPH, H+ n'est pas un donneur d'électrons pour la synthèse d'ATP, il ne faut pas le confondre avec le NADH, H+

- Du **Ribose 5 phosphate** précurseur essentiel pour la synthèse des nucléotides.

III. Localisation

- La voie des pentoses phosphates est ubiquitaire mais elle se déroule principalement dans :
 - Le foie : synthèse des acides gras, cholestérol, réaction d'hydroxylations
 - Dans le tissu adipeux : synthèse des acides gras
 - Les globules rouges : réduction du glutathion.
 - Les tissus steroïdogènes (corticosurrénales, testicules, ovaires et placenta) : synthèse des hormones stéroides
- Tous les enzymes catalysant cette voie sont **cytosoliques.**

IV. Les réactions de la VPP

- La voie des pentoses phosphate comprend 2 phases :

 ✓ Une phase oxydative : irréversible, produit

 - Deux molécules de **NADPH, H+**
 - **Ribulose-5-phosphate**

 ✓ Une phase non oxydative : réversible,

 - Isomérisation des pentoses phosphate
 - Pentoses phosphate → Hexoses phosphate

1. <u>La phase oxydative</u>

a. Oxydation du glucose 6 P en 6 phosphogluconate : se déroule en deux temps

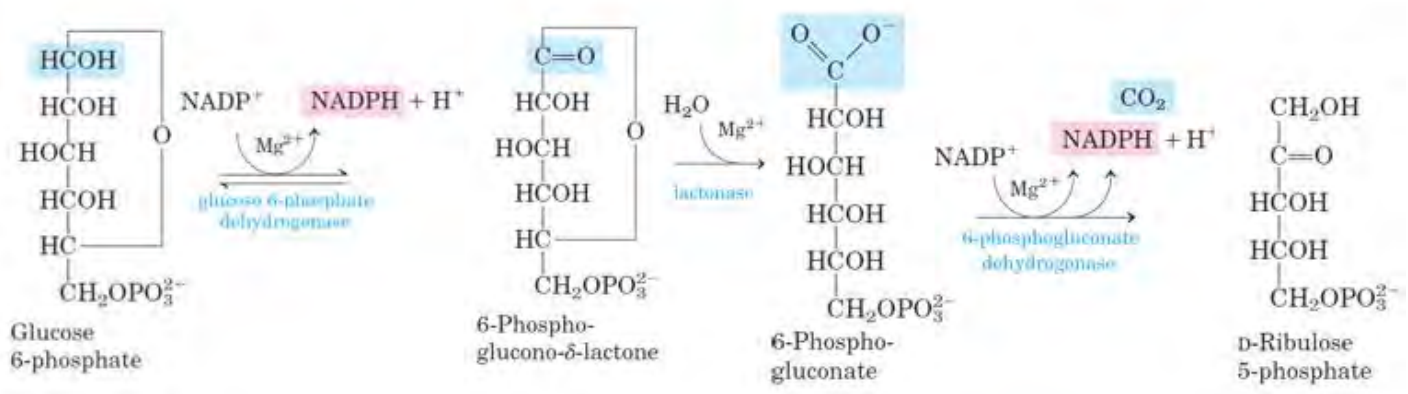
- Déshydrogénation du glucose 6 phosphate au niveau du C1, catalysée par la **glucose 6 phosphate déshydrogénase** qui est extrêmement spécifique du NADP+.
- Hydrolyse du 6 phosphoglucono γ lactone, catalysée par une **lactonase** spécifique, cette réaction est irréversible : c'est une étape majeure de régulation de cette voie.

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

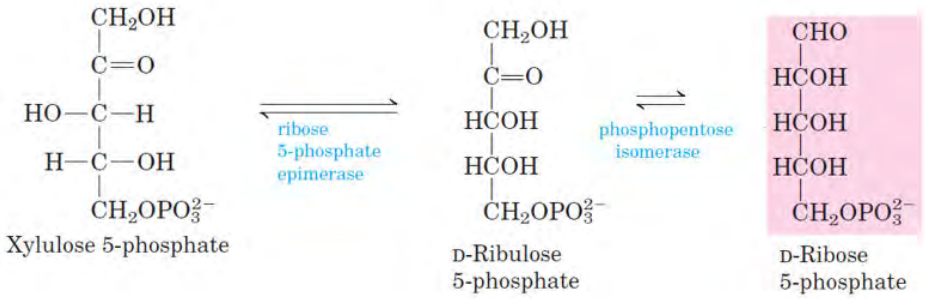
b. Décarboxylation oxydative du 6-Phospho-gluconate

- Formation du ribulose 5 phosphate avec libération d'1 CO2
- Catalysée par la **6 phosphogluconate déshydrogénase.**
- **Production d'1 NADPH,H+**

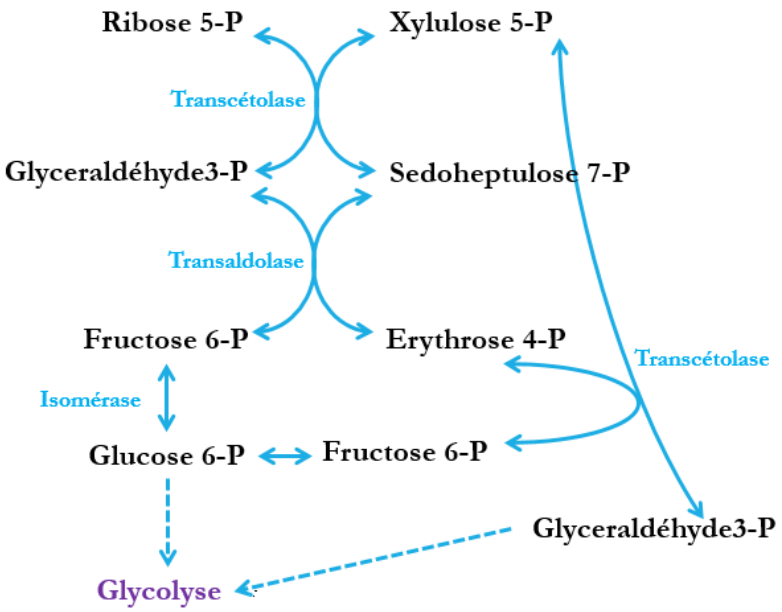


2. La phase non oxydative

- Isomérisation et épimérisation du ribulose-5Phosphate



- Le ribose 5 phosphate et le xylulose 5 phosphate sont transformés en **glycéraldéhyde 3 phosphate** et en **fructose 6 phosphate,** sous l'action d'une **transcétolase** et **transaldolase** .
- La transcétolase transfère une unité dicarbonée, tandis que la transaldolase transfère une unité tricarbonnée d'un cétose a un aldose.



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

V. Le bilan de la VPP

✓ ***Phase oxydative***

(3 Glucose 6-P + 6 NADP + 3 H2O → 3 Ribulose 5-P + 6 NADPH,H+ + 3 CO2) * 2

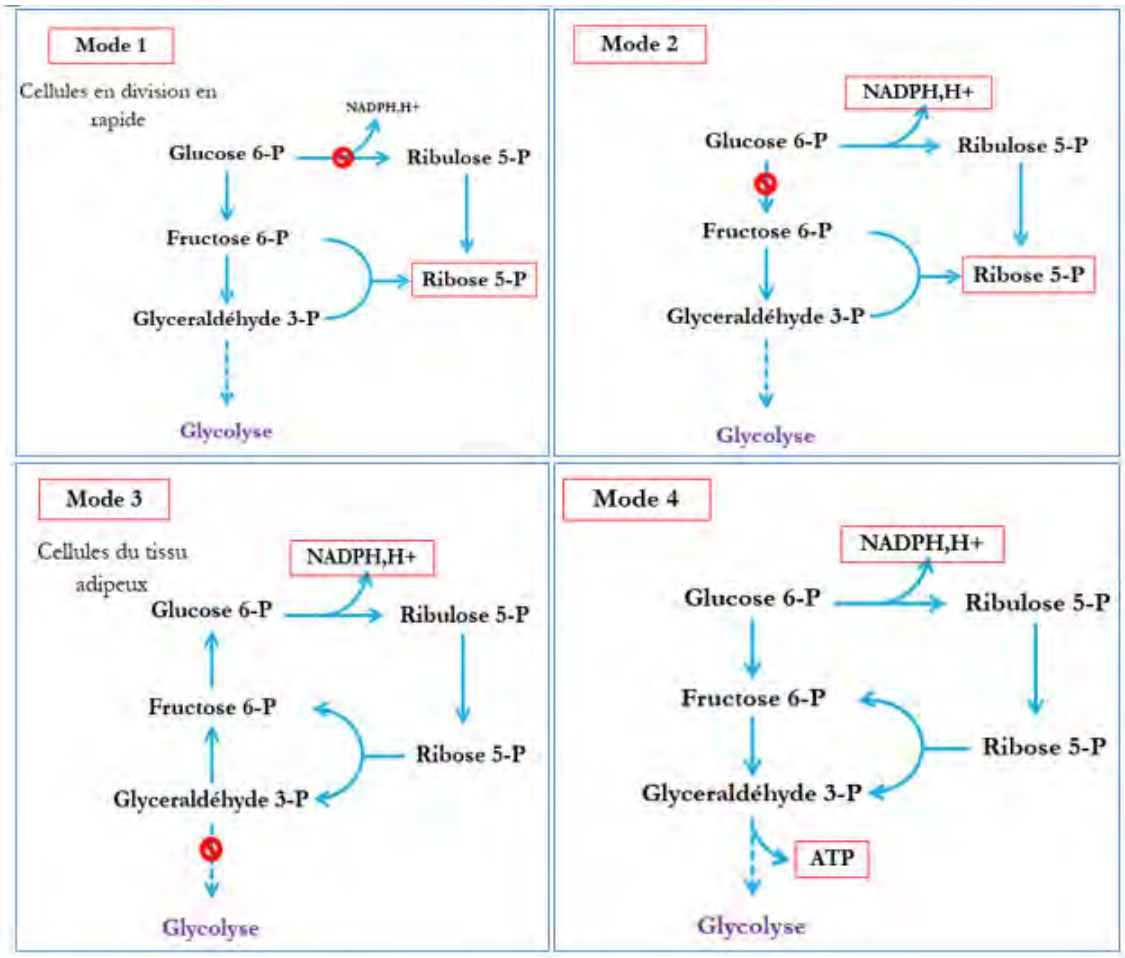
✓ ***Phase non oxydative***

(2 Xylulose 5-P + 1 Ribose 5-P → 2 Fructose 6-P + 1 Glycéraldéhyde 3-P) * 2

1 Glucose 6-P + 12NADP + 6H2O → 6 CO2 + 12 NADPH,H+ + 6 Pi

VI. Régulation de la VPP

- La vitesse de la voie des pentoses phosphate est contrôlée par le niveau de NADP+.
- La déshydrogénation du glucose 6 phosphate en 6 phosphogluconate est irréversible, c'est le site majeur de régulation.
- ***Phase oxydative***
 - ↑NADP/NADPH stimule la VPP
 - NADPH est un inhibiteur compétitif de la G6PDH
- ***Phase non oxydative***
 - Les réactions de cette phase sont toutes réversibles, donc la direction des réactions dépend de la disponibilité des substrats
- Selon le devenir du glucose 6 phosphate, on distingue 4 modes de régulation en fonction des besoins en NADPH,H+, en ribose 5 phosphate et en ATP :



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

VII. Les anomalies de la VPP

- Dans les érythrocytes, la voie des pentoses phosphate fournit le NADPH nécessaire à la réduction du glutathion oxydé en glutathion réduit, réaction catalysée par la glutathion réductase
- Le glutathion réduit est essentiel pour maintenir la structure normale du GR et pour garder l'Hb à l'état ferreux.
- Les sujets présentent un déficit héréditaire en G6PD ont des GR avec un taux faible de glutathion réduit, ce qui les rend plus sensibles à l'hémolyse particulièrement lors d'ingestion de certains médicaments, produits ou aliments oxydants (en particulier les fèves) qui fragilisent la membrane du GR ce qui provoque une **hémolyse aigue.**

LA NÉOGLUCOGENÈSE

I. Définition

- **Néoglucogenèse** = synthèse de **molécules glucidiques** à partir de **molécules non glucidiques**
- Les principaux précurseurs non glucidiques sont :
 - **Le Pyruvate / Lactate**
 - **L'alanine et AA glucoformateurs**
 - **Le Glycérol**

II. Rôle de la néoglucogenèse

- Le glucose a deux rôles principaux
 - ✓ Substrat énergétique
 - ✓ Précurseur indispensable à la biosynthèse des molécules d'intérêt biologique
- Les besoins du glucose sont couverts par l'alimentation, la glycogénolyse et par la néoglucogenèse (participe activement au maintien de la concentration du glucose dans le sang pour satisfaire les exigences **énergétiques de l'organisme)**

III. Localisation

- La néoglucogenèse a lieu :
 - à 90 % dans le foie
 - à 10 % dans le rein
- Tous les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques sauf :
 - La pyruvate carboxylase et la malate déshydrogénase qui sont mitochondriaux.
 - La glucose 6 phosphatase qui est présente dans le réticulum endoplasmique.

IV. Les réactions de la néoglucogenèse

La néoglucogenèse n'est pas l'inverse de la glycolyse :

- Utilise en sens inverse les réactions réversibles de la glycolyse
- Ne peut utiliser les 3 réactions irréversibles : doit les contourner par des réactions spécifiques

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

1. Formation du PEP à partir du Pyruvate

La formation du PEP à partir du pyruvate, l'inverse de la réaction de la pyruvate kinase est une réaction endergonique. Elle nécessite par conséquent un apport d'énergie.

Elle se déroule en 4 temps :

- Carboxylation du pyruvate en oxaloacétate catalysée par la pyruvate carboxylase, à coenzyme Biotine avec consommation d'ATP.
- Réduction de l'oxaloacétate en malate catalysée par la Malate déshydrogénase mitochondriale à coenzyme NAD
- Oxydation du malate en oxaloacétate par la Malate déshydrogénase cytosolique à coenzyme NAD
- Décarboxylation phosphorylante de l'oxaloacétate en PEP par la PEP Carboxykinase avec consommation d'un GTP

2. Formation du F6P à partir du F1,6BP

Déphosphorylation du F1,6BP pour former du **F6P**, catalysée par **la F1,6Biphosphatase** (enzyme allostérique).

3. Hydrolyse du Phosphate du G6P pour donner le glucose

Déphosphorylation du G6P pour former le **Glucose**, catalysée par **la Glucose-6-phosphatase** (enzyme allostérique).

V. Bilan de la néoglucogenèse

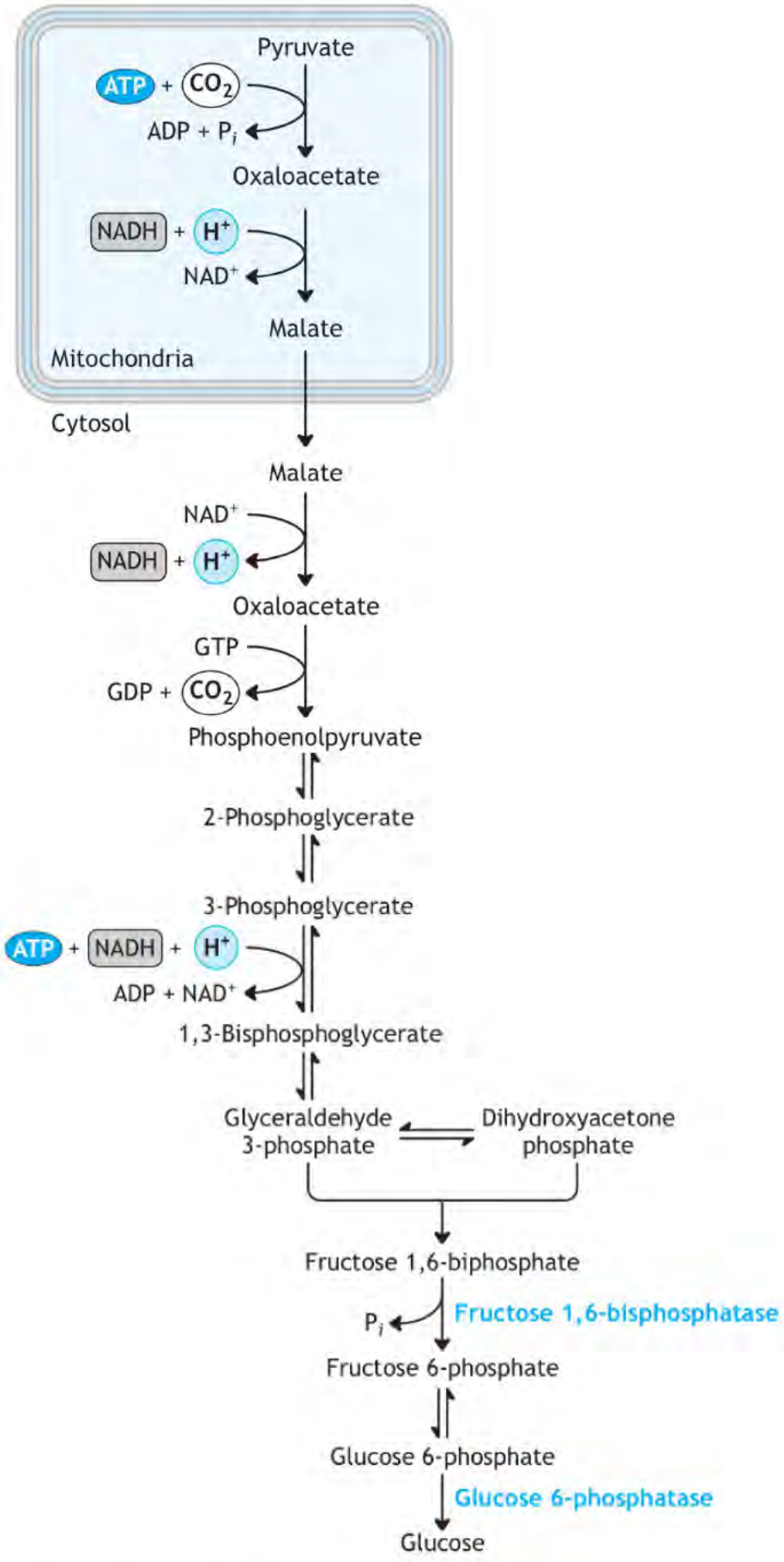
Réaction enzymatique	Bilan
1. Pyruvate carboxylase	**- 2 ATP**
2. PEP Carboxykinase	**- 2 GTP**
5. Phosphoglycérate Kinase	**- 2 ATP**
6. G3P déshydrogénase	**- 2 NADH, H+**
TOTAL	**- 4 ATP - 2GTP - 2 NADH, H+**

La synthèse d'une molécule de glucose à partir de 2 molécules de pyruvate, consomme : **2 NADH, H+** et l'équivalent de **6 ATP**

$$2\ \text{Pyruvate} + 4\text{ATP} + 2\text{GTP} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ + 4\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{glucose} + 4\text{ADP} + 2\text{GDP} + 6\text{P}_i + 2\text{NAD}^+$$

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use



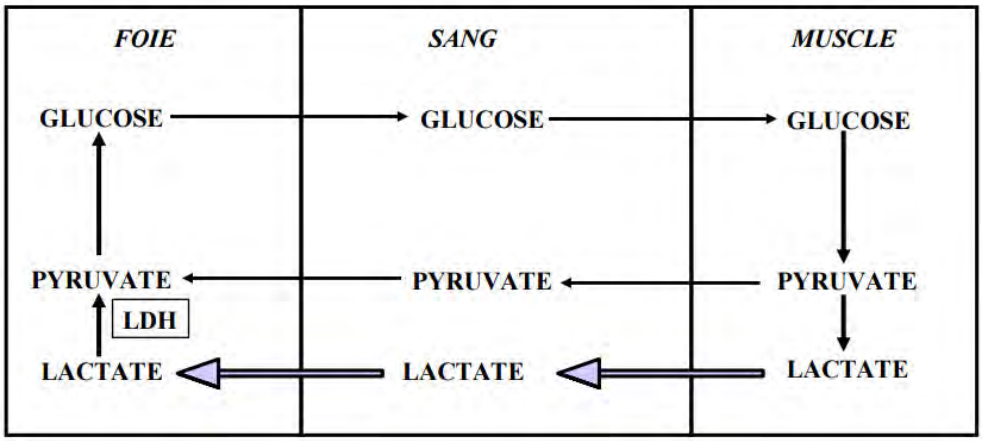
VUE D'ENSEMBLE DE LA NÉOGLUCOGENÈSE

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

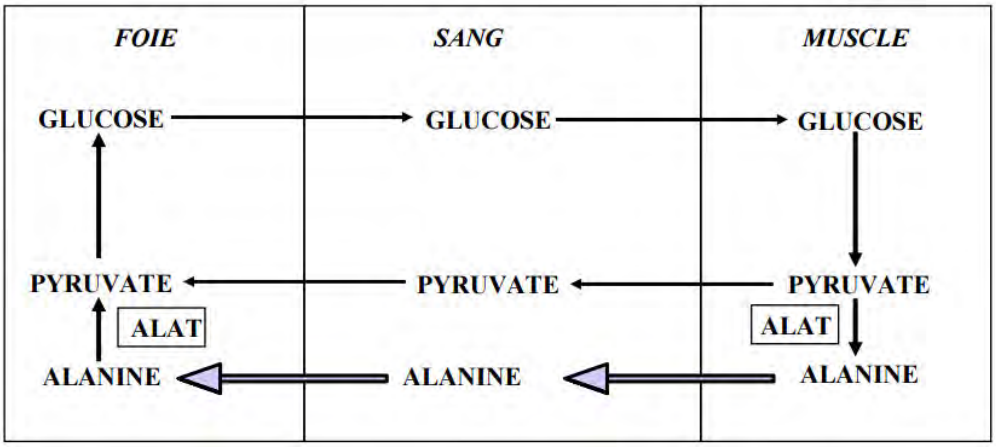
Le cycle de Cori : Cycle du Lactate

- En période d'activité musculaire intense, les muscles ont pour seul source d'énergie la glycolyse, qui est entretenue par la régénération du NAD+, catalysée par la lactate déshydrogénase.
- Le lactate produit quitte les muscles et gagne le foie où il est **transformé en pyruvate**
- Le **pyruvate est transformé dans l'hépatocyte en glucose par la néoglucogenèse**.
- Le glucose peut alors être **remis à la disposition du muscle**



Le cycle de FELIG : Cycle Glucose -Alanine

- Le catabolisme des acides aminés musculaire **ne devient important** que dans certaines circonstances nutritionnelles (régime hyperprotéique, ou jeûne prolongé) ou pathologiques (diabète sucré non équilibré).
- L'alanine quitte le muscle à destination du foie, et **donne du pyruvate par transamination**.
- Le **pyruvate est transformé dans l'hépatocyte en glucose par la néoglucogenèse**.
- Le glucose peut alors être **remis à la disposition du muscle**



VI. Régulation de la néoglucogenèse

La néoglucogenèse est un processus physiologique qui participe à la régulation de la glycémie :

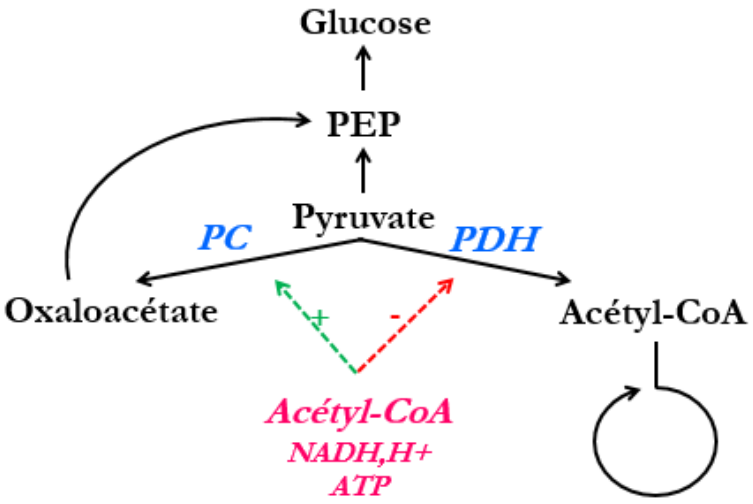
1. **Stimulée** par les hormones hyperglycémiantes : glucagon et glucocorticoïdes.
2. **Inhibée** par les hormones hypoglycémiantes : insuline.

Cette régulation s'exerce sur 2 sites majeurs qui sont :

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

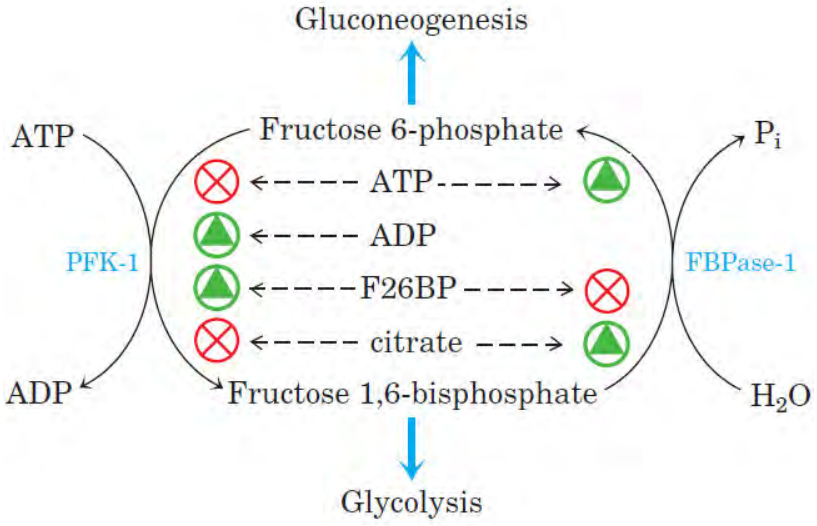
✓ Pyruvate carboxylase : enzyme allostérique, activée par l'acétyl-CoA



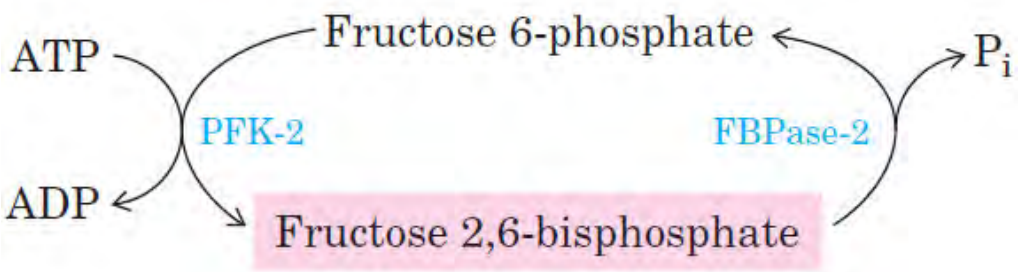
↑ ATP/ AMP → Néoglucogenèse ↓ ATP/AMP → Glycolyse et TCA

✓ F1,6BPase : enzyme allostérique

- **Activateurs** : ATP, Citrate
- **Inhibiteur** : Fructose 2,6 biphosphate+++

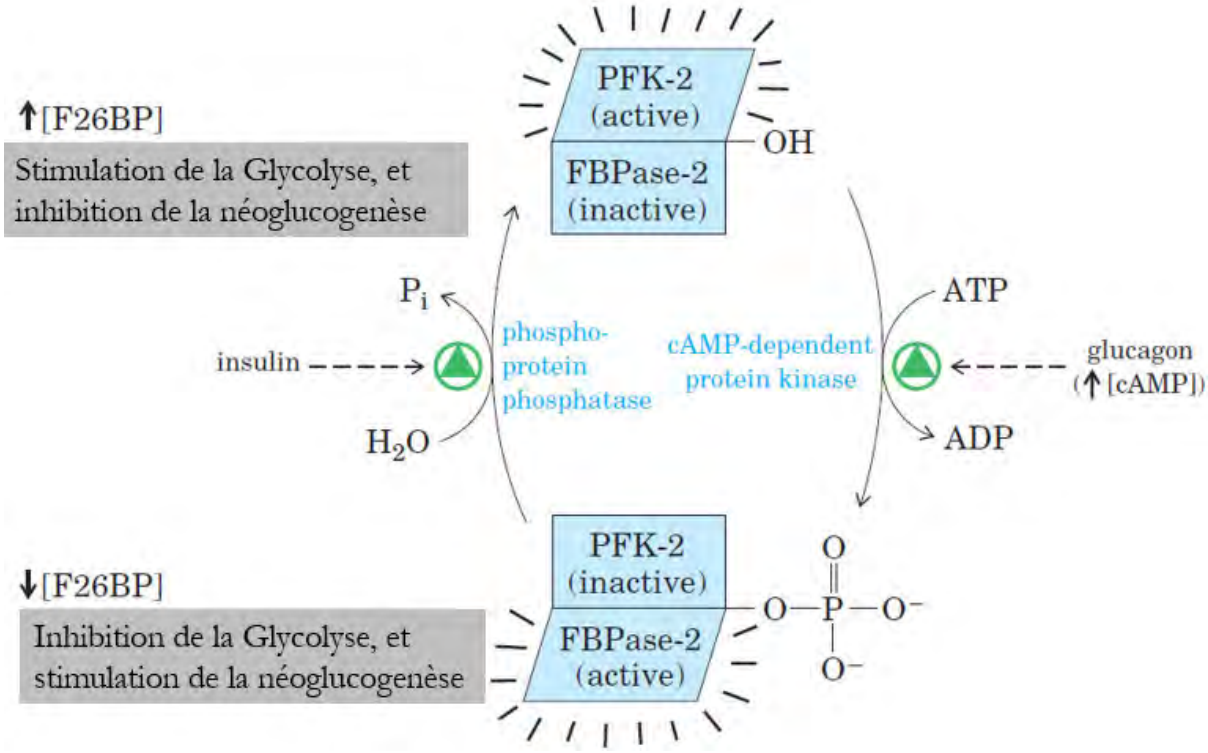


NB : Action du fructose 2,6 Bisphosphate sur la néoglucogenèse et la glycolyse



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use



Glycolyse Vs Néoglucogenèse

	Glycolyse	Néoglucogenèse
Définition	Du glucose au pyruvate	Du pyruvate au glucose
Localisation	Cytoplasme Tous tissus	Cytoplasme, mitochondrie, RE Foie, Rein
Réactions	10	11
Réactions spécifiques	Hexokinase Phosphofructokinase1 Pyruvate Kinase	Glucose 6 Phosphatase Fructose 1,6biphosphatase Pyruvate carboxylase PEP carboxykinase
Bilan énergétique	**Production:** 2ATP et 2 NADHH+	**Consommation** 4ATP, 2GTP et 2 NADH,H+

Régulation réciproque de la néoglucogenèse et de la glycolyse+++

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

GLUCOGENÈSE

I. Définition

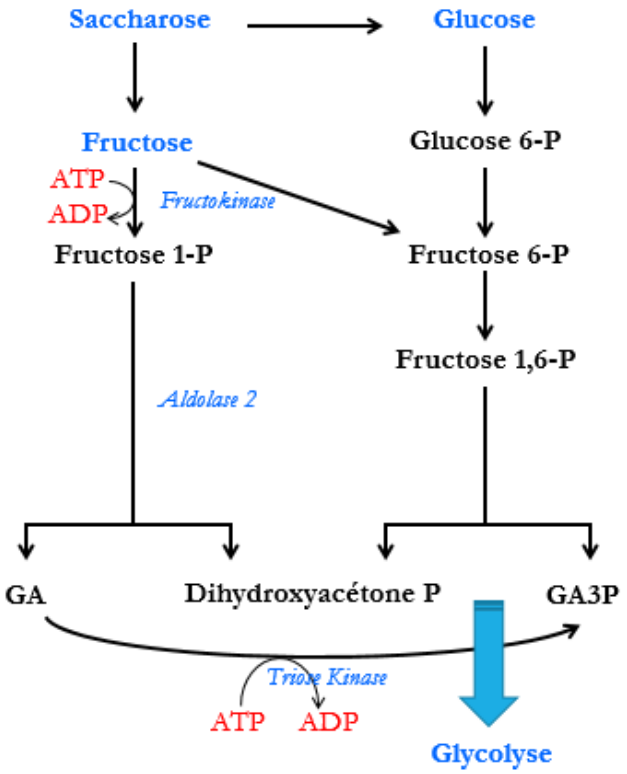
- **Glucogenèse** = synthèse de **Glucose** à partir de **molécules glucidiques**
- Les principaux précurseurs glucidiques sont :
 - **Fructose**
 - **Galactose**
 - **Mannose**

II. Le métabolisme du Fructose

- Le fructose est abondant dans les fruits et le miel, constituant des oligosides : **Saccharose**
- L'entrée du fructose dans les cellules n'est pas insulino-dépendante, elle est facilitée par des transporteurs notamment les GLUT2 et GLUT5.
- Son métabolisme est essentiellement **Hépatique**
- Le Fructose est un sucre énergétique par excellence, car son métabolisme est :
 - ✓ Plus rapide que celui du Glucose
 - ✓ Indépendant du statut nutritionnel et hormonal

Le métabolisme du fructose se déroule en 3 étapes :

- Phosphorylation du fructose en fructose 1-phosphate par la **fructokinase**
- Clivage du Fructose 1-P en Trioses (le Dihydroxyacétone Phosphate et le Glycéraldéhyde) catalysée par le **Fructose-1-P Aldolase**
- Phosphorylation du Glycéraldéhyde en Glycéraldéhyde-3-Phosphate catalysée par le **Triose Kinase**



MÉTABOLISME DU FRUCTOSE

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

Les désordres liés au métabolisme du fructose peuvent résulter

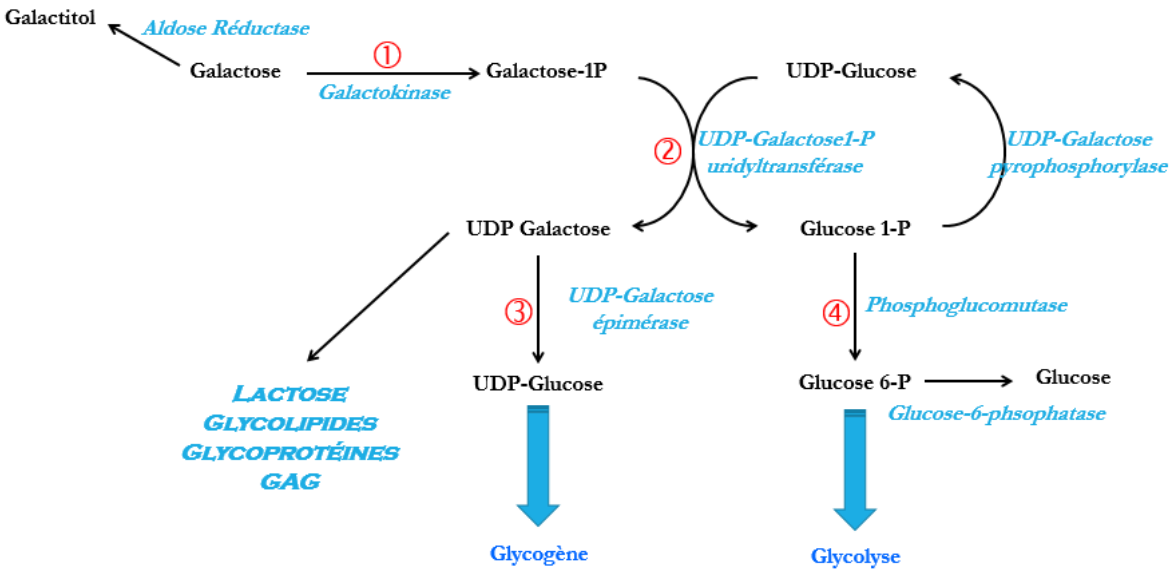
- D'un apport excessif en fructose supérieur à la capacité de transformation du fructose en métabolites intermédiaires dans l'organisme ; L'ingestion abondante de Fructose sous forme de saccharose augmente la synthèse hépatique des acides gras, des Triglycérides et des VLDL pouvant conduire à l'Hypertriglycéridémie familiale endogène ou de type IV
- Des déficiences dans la synthèse des enzymes clés du métabolisme du fructose qui peuvent avoir des effets cliniques sévères.
 - Le déficit en Fuctokinase ou fructosurie essentielle est asymptomatique (le fructose est absorbé → éliminé dans les urines sans conséquences métabolique)
 - Le déficit en Aldolase 2 ou l'intolérance héréditaire au fructose conduit à une hépatomégalie et à un retard staturo-pondéral

III. Le métabolisme du Galactose

- Le galactose est un constituant des oligosides : Lactose (sucre du lait), polyosides, hétérosides (glycoprotéines, glycolipides,…)
- Apporté dans l'alimentation sous forme de lactose, constitue le seul apport glucidique chez le nouveau-né.
- L'entrée du galactose dans les cellules n'est pas insulino-dépendante, elle est facilitée par des transporteurs comme les GLUT1 et GLUT2.
- Son métabolisme est essentiellement Hépatique

Le métabolisme du galactose se déroule en 4 étapes :

- Phosphorylation du galactose en galactose 1-phosphate par la **galactokinase**
- Activation du galactose sous forme d'UDP-Galactose, catalysée par la **UDP-Galactose1-P uridyltransférase**
- Epiméristaion de l'UDP-Galactose en UDP-Glucose catalysée par la **UDP-Galactose épimérase**
- Isomérisation du Glucose-1P en Glucose-6P, catalysée par la **Phosphoglucomutase**



MÉTABOLISME DU GALACTOSE

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

- Les pathologies liées au métabolisme du Galactose sont liées à des déficits enzymatiques héréditaires sur la voie du métabolisme du galactose.

✓ Déficit en galactose-1-phosphate uridyltransférase :
- Accumulation du Galactose -1P : responsable d'une insuffisance hépatique, rénale et d'un retard mental
- Accumulation du Galactitol : responsable de la cataracte

✓ Déficit en UDP-galactose-4-épimérase :
- Déficit partiel : asymptomatique.
- Déficit généralisé : signes cliniques similaires à ceux de la Galactosémie congénitale

✓ Déficit en galactokinase : C'est une maladie rare, à l'origine de cataractes précoces et le plus souvent isolées

LE MÉTABOLISME DU GLYCOGÈNE

I. Le glycogène : caractéristiques

- Le glycogène, **forme de réserve** de glucose chez les animaux
- Il est présent surtout dans le **foie** et le **muscle** sous forme de granules cytosoliques
- C'est un **polymère ramifié** de glucose unies par des liaisons O-glycosidique :
 - Intra-chaines : α1 → 4
 - Inter-chaines : α1 → 6
- Son métabolisme comprend
 - ✓ La synthèse ou **glycogénogénèse**
 - ✓ La dégradation ou **glycogénolyse**
- Ces deux voies sont finement **régulées** en fonction de l'état de l'organisme

II. Synthèse du glycogène : Glycogénogenèse

- Mise en réserve du Glucose dans le foie et le muscle
- L'enzyme principale est la **glycogène synthase**.
- Le précurseur est le Glucose 1-phosphate.
- La synthèse du glycogène se déroule en 4 étapes :

Préparation à la synthèse du glycogène

- Le glucose est converti en glucose 6 phosphate sous l'action de **glucokinase** ou de l'**hexokinase**.
- Isomérisation du glucose 6 phosphate en glucose 1phosphate par la **mutase**.
- Formation de l'UDP glucose catalysée par l'**UDP glucose pyrophosphorylase** qui transfère le radical glucosyl sur l'UDP avec libération du pyrophosphate qui sera hydrolysé par la pyrophosphatase ce qui favorise la réaction.

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

Initiation de la synthèse

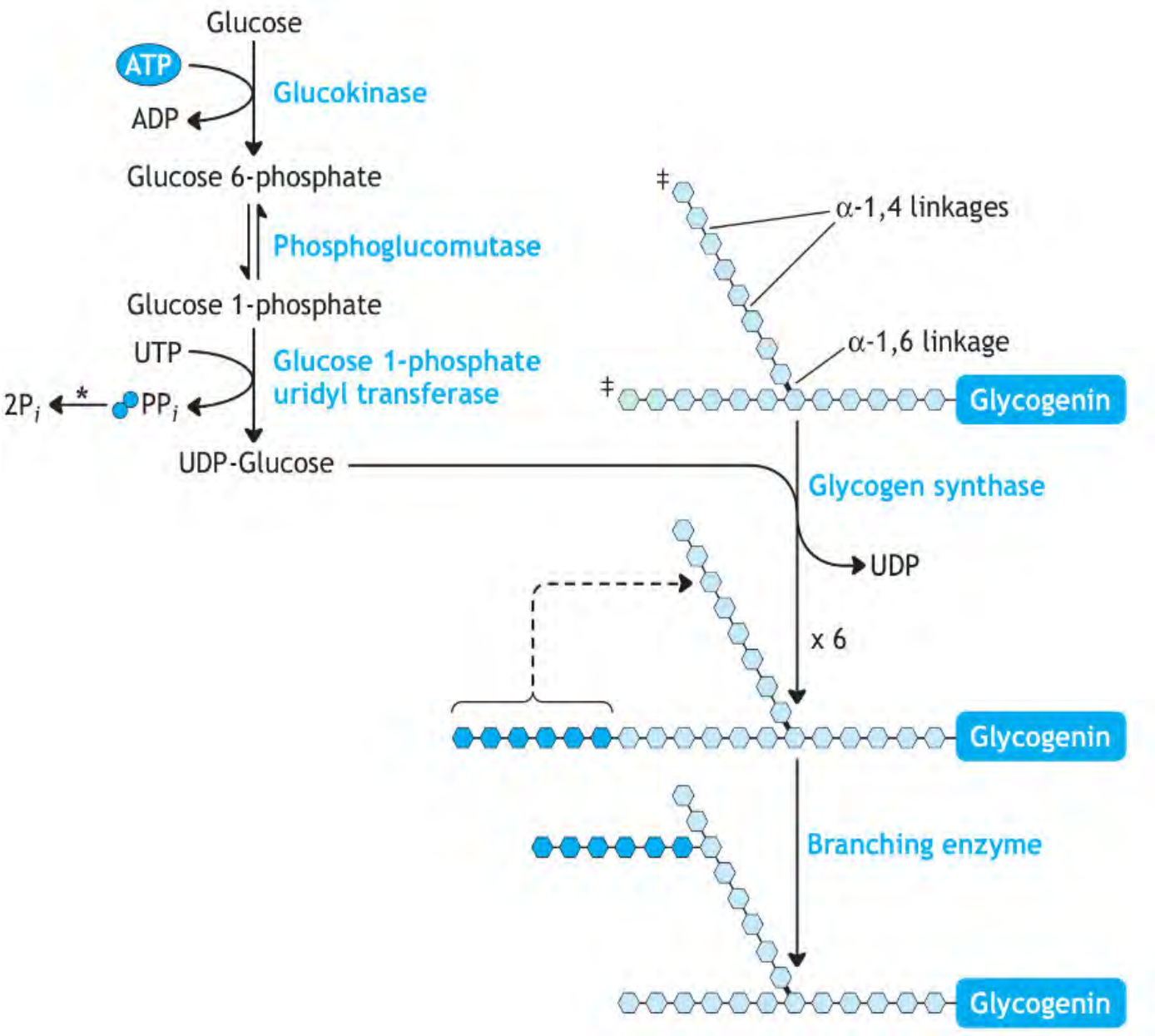
- La glycogène synthase qui assure la formation de liaison α-(1,4) ne peut initier la synthèse du glycogène à partir du glucose ; elle ne permet que l'élongation.
- Pour cela, il faut une amorce ou un primer, la glycogénine (protéine) autocatalyse l'addition de quelques huit unités de glucose
- Ce petit polymère constitue le *primer,* allongé par la Glycogène synthase

Élongation de la chaine du Glycogène

- Transfert d'un résidu glucosyle de l'UDP à l'extrémité non réductrice de la chaine du primer (C4)
- Cette élongation est catalysée par la **Glycogène synthase**, qui assure la formation de liaison α-(1,4)

La formation de chaines latérales

- Catalysée par l'enzyme branchante
- L'enzyme catalyse l'hydrolyse d'une liaison interne α-(1,4) et le transfert des 6 résidus terminaux à la position C6(OH) d'une chaine existante : création d'une ramification α-(1,6)



La Glycogénogenèse

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

III. Dégradation du glycogène : Glycogénolyse

- Le catabolisme du glycogène est l'ensemble des réactions permettant de dégrader complètement le glycogène en glucose
- Le catabolisme du glycogène peut être :
 - ✓ Digestif : concerne le glycogène exogène d'origine alimentaire
 - ✓ Tissulaire : à partir du glycogène endogène (cellulaire)= Glycogénolyse
 - Voie cytosolique : voie majeure
 - Voie lysosomale : voie mineure (enzyme : α (1-4) glucosidase lysosomale = maltase acide)
- La glycogénolyse a lieu principalement dans le foie et le muscle.
 - ✓ La glycogénolyse hépatique a pour but d'alimenter les tissus périphériques en glucose et de maintenir un taux constant de glucose sanguin
 - ✓ La glycogénolyse musculaire produit du glucose qui va être consommé sur place
- L'enzyme principale est la **glycogène phosphorylase**.
- Le catabolisme se déroule en 5 étapes : 4 étapes communes entre le foie et le muscle, avec une étape supplémentaire hépatique

Clivage phosphorolytique du glycogène en Glucose 1-phosphate

- Cette réaction est catalysée par la **glycogène phosphorylase** (à coez PLP),
- Réaction de phosphorolyse séquentielle des liaisons α (1-4) à partir de l'extrémité non réductrice (4-OH libre) du glycogène, libération des résidus de glucose phosphorylé (G1P)
- Arrêt de la réaction à environ 4 résidus de glucose de chaque côté de la ramification α (1-6), la structure résultante est appelée : Dextrine limite

Transfert d'un bloc de 3 résidus d'une ramification à une autre, catalysée par l'**enzyme débranchante**

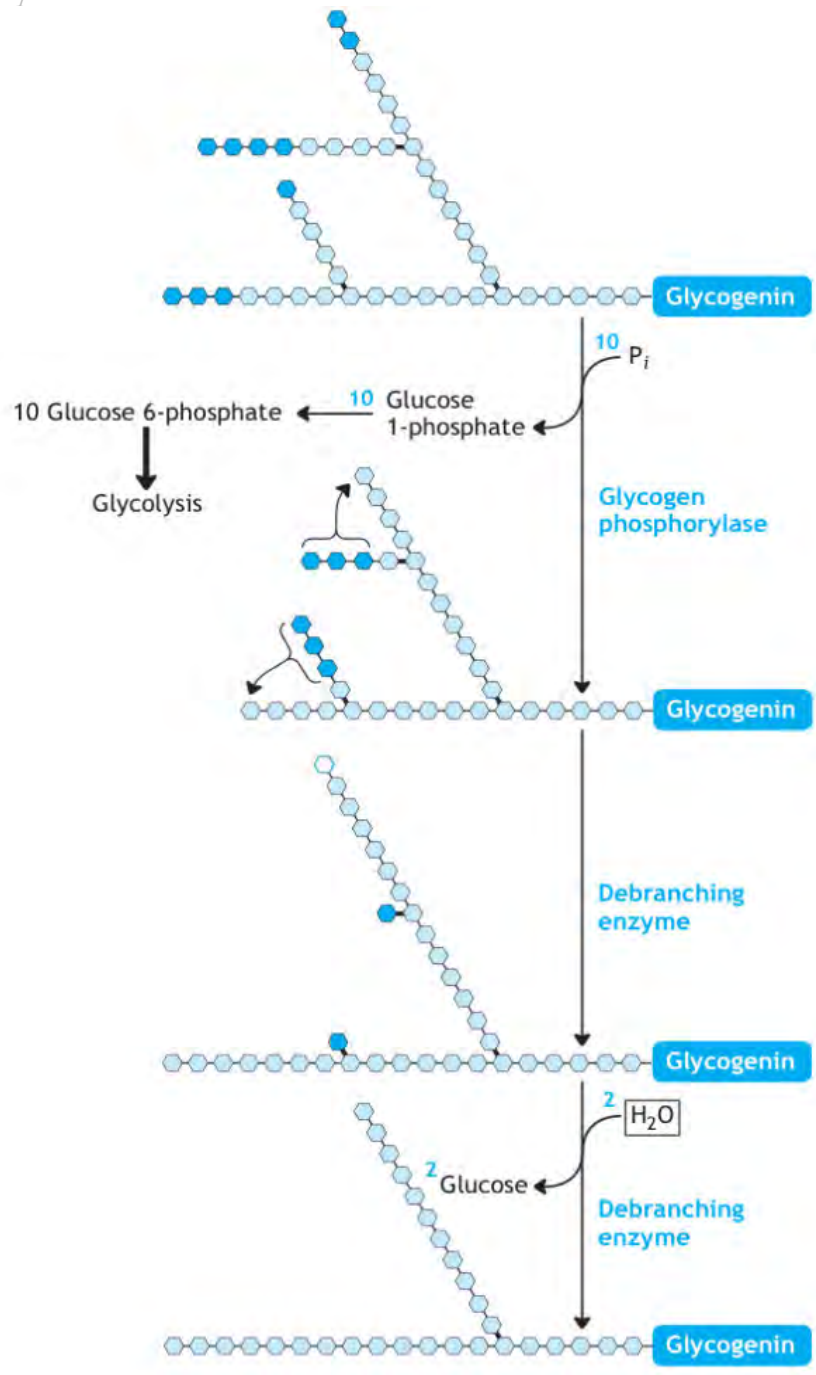
Hydrolyse de la liaison α (1-6) au point de branchement, catalysée par l'**enzyme débranchante**

Isomérisation du Glucose-1P en Glucose-6P, catalysée par la **Phosphoglucomutase**

Déphosphorylation du G6P pour former le Glucose, catalysée par la **Glucose-6-phosphatase** **(Réaction Hépatique au niveau du réticulum endoplasmique)**

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use



La Glycogénolyse

IV. Régulation de la Glycogénogenèse / Glycogénolyse

- La régulation de la dégradation et la synthèse du glycogène sont réciproquement coordonnées par les hormones
 - Insuline
 - Glucagon et adrénaline

- La **Glycogénogenèse et la Glycogénolyse** sont sous le contrôle de deux enzymes :

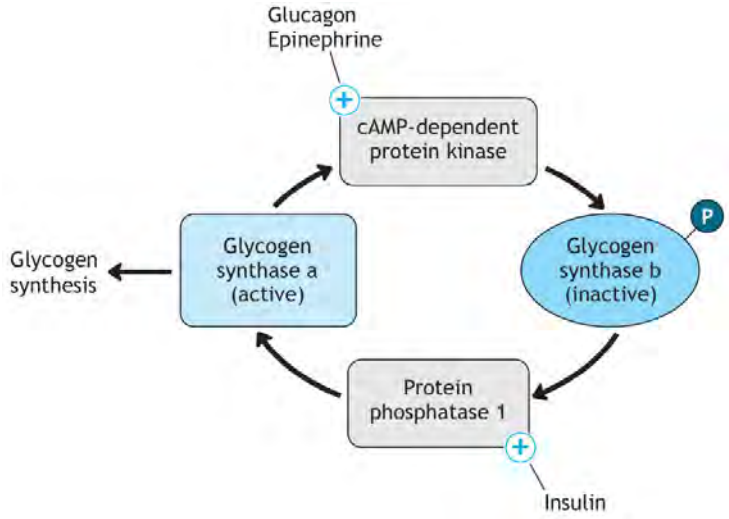
 - Glycogène synthase
 - Glycogène phosphorylase

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

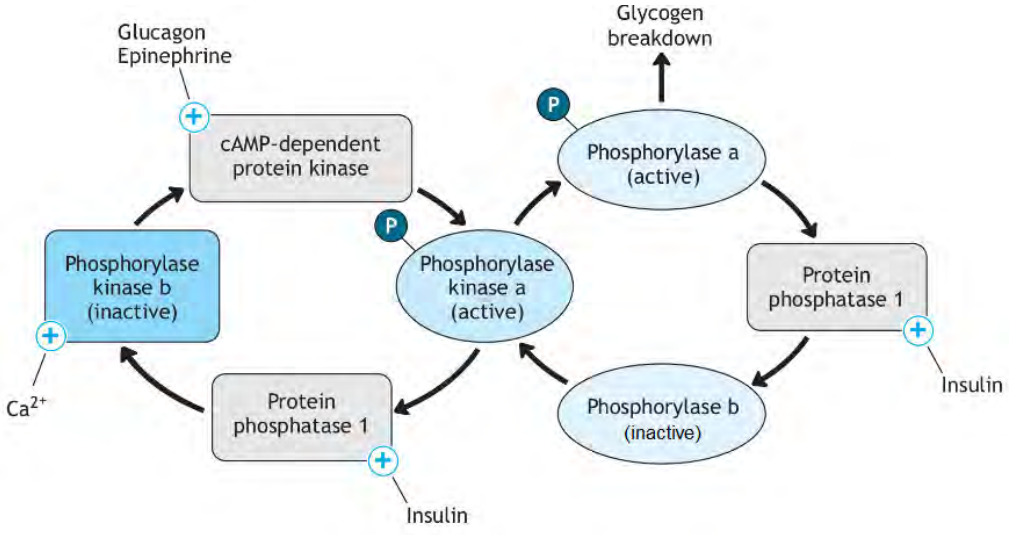
Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

	Contrôle allostérique		Contrôle covalent	
	Activateurs	Inhibiteurs	Glucagon	Insuline
Glycogène Synthase	Glucose 6-P		Phosphorylation (Forme inactive)	Déphosphorylation (Forme active)
Glycogène phosphorylase Musculaire	AMP	ATP Glucose 6-P	Phosphorylation (Forme active)	Déphosphorylation (Forme inactive)
Glycogène phosphorylase Hépatique		Glucose		

La synthèse du Glycogène est activée par l'insuline, qui active la protéine phosphatase 1 : déphosphoryle la Glycogène synthase et l'active



La dégradation du Glycogène est activée par le Glucagon / Adrénaline, qui active la protéine kinase A : phosphoryle la Phosphorylase et l'active



Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016

Free database on www.la-faculte.net published for NON-lucrative use

V. Pathologies liées au métabolisme du glycogène

- Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares dues à une anomalie du métabolisme du glycogène, affectant sa synthèse, sa dégradation, son utilisation dans la glycolyse, ou bien son métabolisme lysosomal

- Le glycogène étant présent essentiellement dans le foie et les muscles, il en résulte des glycogénoses à expression hépatique, musculaire, ou parfois affectant les deux tissus

- Les glycogénoses hépatiques les plus fréquentes sont
 - Type I : déficit en glucose-6-phosphatase
 - Type III : déficit en enzyme débranchante
 - Type IV : déficit en enzyme branchante
 - Type VI : déficit en phosphorylase hépatique

- Les glycogénoses à expression musculaire les plus fréquentes sont
 - Type V : déficit en myophosphorylase

- Maladie de Pompe ou le Type II : déficit en maltase acide (maladie de surcharge lysosomale)

Contact us on: facadm16@gmail.com 2015/2016